

## WO0032262

Publication Title:

TUBUS WITH SEALED CUFF

Abstract:

Abstract of WO0032262

The present invention relates to a tubus (1) for intubating into the trachea of a patient. Said tubus (1) comprises a central lumen (4) for ventilation or respiration and at least one inflatable cuff (2) which is provided at the outer side of the tubus (1). Said cuff (1) is used for sealing the outer side of the tubus against the wall of the trachea. The outer surface of said cuff (2) is provided with a coating (6) which is more or less free-flowing and/or can swell. The problem of the insufficient sealing is thereby resolved. The cuff (2) is not very sensitive. There is no need for particularly high swelling pressures.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

-----  
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>



# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Gambia	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

### Tubus mit abgedichteter Manschette

---

Die vorliegende Erfindung betrifft einen Tubus zum Einführen in die Luftröhre eines Patienten, mit einem zentralen Lumen zur Beatmung bzw. zur Atmung und mit mindestens einer aufblasbaren, an der Außenseite des Tubus vorgesehenen Manschette, welche der Abdichtung der Tubusaußenseite gegenüber der Wand der Luftröhre dient.

Ein solcher Tubus kann ein Tracheotomietubus sein, der durch einen Luftröhrenschnitt eingeführt wird, oder aber ein Endotrachealtubus, der durch Mund oder Nase zwecks Beatmung eines narkotisierten oder im Koma befindlichen Patienten dient.

Derartige Tuben finden in der Intensivmedizin sehr häufige Anwendung. Ein besonderes Problem, insbesondere bei längerer Beatmung mit Hilfe eines entsprechenden Tubus, liegt in der Entstehung von Pneumonien, die vergleichsweise häufig bei intensiv betreuten Patienten auftreten und offenbar in irgendeiner Verbindung mit dieser Art der Beatmung stehen.

Bei der Anwendung eines entsprechenden Tubus wird dieser, wie bereits erwähnt, in die Luftröhre eines Patienten eingeführt und so positioniert, daß sich auch der Bereich des Tubus, der an seiner Außenseite mit der aufblasbaren Manschette ausgestattet ist, im Bereich der Luftröhre und im allgemeinen unmittelbar unterhalb des Kehlkopfes befindet. Über einen getrennten Schlauch oder eine in die Wand des Tubus integrierte Leitung wird dann die Manschette aufgeblasen, wobei der Druck in der Manschette durchaus einige 'zig millibar betragen kann. Die Manschette bläht sich dadurch auf und legt sich mit ihrer Außenwand an die Innenfläche der Luftröhre an. Dadurch wird allerdings der reguläre Transport von Sekret entlang der Wand der Luftröhre (von unten nach oben) behindert und überdies wird durch den Fremdkörper möglicherweise die Sekretbildung stark angeregt. Die sich bildenden und zum Beispiel oberhalb der Manschette im Bereich um den Tubus herum ansammelnden Sekrete sind bei den dort herrschenden Bedingungen von Temperatur und Feuchtigkeit sehr gute Nährböden für die verschiedensten Arten von Bakterien und anderen Krankheitserregern. Zwar könnte man meinen, daß eine Lungeninfektion dennoch verhindert wird, weil nämlich die Manschette dicht an der Wand der Luftröhre anliegt und so verhindert, daß das mit Krankheitserregern stark angereicherte Sekret, welches sich an dem nach außen gewandten Ende der Manschette ansammelt, nicht in die tiefer gelegenen Bronchien eindringen kann, es hat sich jedoch herausgestellt, daß es dennoch immer wieder zu Pneumonien kommt, die zu einem erheblichen Teil auf die Verwendung eines solchen Tubus zurückzuführen sind.

Insbesondere scheinen Untersuchungen zu belegen, daß die Manschetten trotz ihrer Flexibilität und Bewegbarkeit und trotz des Aufblasens auf relativ hohe Drücke, die immerhin einige 'zig millibar betragen können, dennoch nicht überall an der Wand der Luftröhre dicht anliegen und/oder auch zur Faltenbildung neigen, wobei diese Falten einen Kanal für Sekret und Krankheitskeime bilden, die dann zu schweren Infektionen der Lunge führen können.

Es ist bereits vorgeschlagen worden, zur Vermeidung einer solchen Faltenbildung besonders dünnwandige und/oder besonders elastische Manschetten zu verwenden, jedoch haben diese Manschetten das Problem, daß sie relativ empfindlich sind und sehr leicht beschädigt werden können, wobei sie dann ihre Abdichtungs- und Haltefunktion vollständig verlieren.

Alternativ könnte man auch versuchen, den Druck in diesen Manschetten zu erhöhen, was jedoch unter Umständen zu einer zu großen Belastung der Luftröhre führen könnte, deren Oberflächenzellen (Schleimhaut) durch den hohen Druck, dem sie dann ausgesetzt wären, zugrunde gehen können, wobei möglicherweise sogar tiefere Nekrosen unter Einfluß des Ringknorpels entstehen können.

Gegenüber diesem Stand der Technik liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, einen Tubus mit einer entsprechenden, aufblasbaren Manschette zu schaffen, der das Problem der unzureichenden Abdichtung beseitigt und dennoch weder besonders empfindlich ist noch besonders hohe Aufblasdrücke erfordert.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß die Manschette auf ihrer äußeren Oberfläche eine Beschichtung aufweist, welche quellfähig und/oder begrenzt fließfähig ist.

Wenn man eine solche Beschichtung, nachdem die Manschette in der Luftröhre eines Patienten aufgepumpt bzw. aufgeblasen worden ist, dazu bringt aufzuquellen, so werden durch das aufquellende Material jegliche Undichtigkeiten, die möglicherweise noch vorhanden sein mögen, geschlossen. Insbesondere quillt auch das Beschichtungsmaterial, welches sich möglicherweise in irgendwelchen Falten und dergleichen befindet, auf, so daß diese Falten keine Kanäle mehr bilden, durch welche noch irgendetwas an der Manschette vorbeitreten kann. Auch wenn die Beschichtung nicht unbedingt quellfähig ist, sondern zumindest begrenzt fließfähig, so läßt sich ein ähnlicher Effekt erreichen, da nämlich an mechanisch belasteten Stellen, zum Beispiel entlang der Knicklinien oder der gegeneinander gedrückten Außenflächen im Bereich von sich bildenden Falten oder dergleichen, das Beschichtungsmaterial verdrängt wird und sich auf andere, freibleibende Bereiche verteilt. Auch dabei werden entstehende Falten mit dem Beschichtungsmaterial ausgefüllt, so daß die Bildung von irgendwelchen Transportkanälen in Längsrichtung dieser Manschetten verhindert werden kann.

Es versteht sich, daß das Beschichtungsmaterial eine hinreichend gute Haftung auf dem Material der Manschette haben muß, um nicht durch die geringen Druckdifferenzen, die zwischen den beiden Enden der Manschetten in der Luftröhre auftreten können, von der abdichtenden Oberfläche in die Stimmseitenbereiche der Manschette verdrängt zu werden, so daß die Abdichtungsfunktion verlorengehen könnte.

Das Material sollte aus demselben Grund auch nicht allzu gut fließfähig sein und könnte zum Beispiel im Gebrauchszustand die Konsistenz eines Gels oder einer Creme, eventuell auch eines sehr zähflüssigen Öls haben. Bevorzugt wird eine Viskosität des Materials bei Körpertemperatur (37°C) von mindestens 10 Pas (Pascalsekunde), vorzugsweise von mehr als 40 Pas.

Das Beschichtungsmaterial kann auch mehr oder weniger eine Einheit mit dem Material der Manschette bilden, indem zum Beispiel das Beschichtungsmaterial teilweise in die Wand der Manschette eindiffundiert bzw. zum Eindiffundieren gebracht wird oder indem es eine chemische Bindung mit dem Material der Manschette eingeht. Des weiteren können auch gezielt dünne Bindungsschichten auf das Manschettenmaterial aufgebracht werden, die ihrerseits gut an dem Manschettenmaterial haften, gleichzeitig aber auch eine gute Haftgrundlage für die abdichtende Beschichtung bieten. Der Übergang von dem zwar elastischen aber dennoch möglichst reißfesten und praktisch nicht fließfähigen Material der Manschette zu dem Beschichtungsmaterial kann also mehr oder weniger fließend sein, was die Haftungseigenschaften des Beschichtungsmaterials an dem Manschettenmaterial verbessert. Das Beschichtungsmaterial kann auch ein solches sein, bei welchem bei der normalen Lagerung bei Zimmertemperatur weder ein Quellen stattfindet noch eine nennenswerte Fließfähigkeit (in der Größenordnung zwischen 1 und 10 Pas) vorhanden ist. Die Quellfähigkeit oder Fließfähigkeit kann zum Beispiel ausgelöst werden durch Feuchtigkeit und Wärme, insbesondere durch die im Inneren einer Luftröhre ohnehin herrschenden Feuchtigkeits- und Temperaturverhältnisse, ebenso aber auch durch Reagenzmittel, durch Katalysatoren, durch Bestrahlung mit Röntgenstrahlung, UV-Strahlung, Licht oder auch Ultraschall oder durch andere mechanische Behandlung. Im übrigen können Reagenzmittel, Katalysatoren und Bestrahlungen oder mechanische Behandlungen der vorgenannten Art auch dafür verwendet werden, eine gute Anbindung der Beschichtung an dem Grundmaterial der Membran zu erzielen.

Besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform der Erfindung, bei welcher das Beschichtungsmaterial mit Wasser quellfähig ist, wobei das gequollene Beschichtungsmaterial auch begrenzt fließfähig sein kann. Die Wand der Manschette selbst besteht vorzugsweise aus einem Polymer und ist nach Möglichkeit relativ dünn, d.h. die Dicke der Wand sollte vorzugsweise nicht mehr als 500 µm, besser noch nicht mehr als 200 µm und besonders bevorzugt nicht mehr als 30 µm betragen.

Als Beschichtungsmaterialien kommen sehr vielfältige Stoffe in Betracht, insbesondere Schleimstoffe und Schleimbildner oder Gelbildner, ebenso wie auch Schaumbildner. Im einzelnen können

diese nicht ionogene Schleimstoffe, wie zum Beispiel Salep Mannan, Guaran, Carabin, Stärke aus Weizen, Mais etc. Xanthan Gum, Chitosan, Kollagen, Carmellose, Hypromellose, Macrogole etc. sein, ebenso kommen auch anionenaktive Schleimbildner, wie zum Beispiel Gummi arabicum, Tragant, Karaya-Gummi, Pektine, Alginsäure, Carragen, Agar, Agarose, insbesondere rehydrierbare Agarosegele, Gelatine Typ B und Carboxymethylzellulose in Frage. Auch kationenaktive Schleimstoffe (Gelatine Typ A) können für die Beschichtung verwendet werden. Weiterhin kommen in Frage Schleimstoffe aus Drogen, wie Radix Althaeae, Semen Lini, Semen Psylli, Semen Foenugreci, Semen Isphaghulae, Samenschalen aus Plantago Ovata, anorganische Gelbildner sowie wasserquellbare Gele aus Gelbildnern synthetischer Herkunft, deren Abwandlungsprodukte und Kombinationen aller vorgenannten Stoffe. Des weiteren Polymetacrylsäure und ihre Salze, Polyacrylsäure und deren Salze, Polydimethylsiloxane und Mischungen derselben in Kombination mit Glycerin, Wachsen, Fetten oder Vaseline, sowie Emulgatoren. Eine weitere wichtige Gruppe von Beschichtungsmitteln, die für die vorliegende Erfindung geeignet sind, sind Polyethylenglycole.

Weiterhin können die Beschichtungen aus Hilfsstoffen wie Assoziationskolloiden (amphiphiler, nicht ionogener, anionischer bzw. kationischer Natur) und/oder Lösungsvermittler (ionogener bzw. nicht ionogener Natur) sein. Es können auch mehrere Beschichtungen aufeinander vorgesehen sein, die für sich allein möglicherweise die gewünschte Abdichtungseigenschaft noch nicht aufweisen, die aber bei mechanischer Belastung der Doppelschicht sich durchmischen bzw. miteinander reagieren und dadurch eine Schicht bilden, die die gewünschten Eigenschaften hat.

Grundsätzlich kommen alle wasserquellbaren Gele, natürliche oder synthetische Substanzen, Polymere oder Kombinationen derselben in Frage. Besonders geeignet sind auch thixotrope Substanzen, d.h. Materialien, die unter Belastung ihr Fließverhalten ändern, d.h. bei größerer Belastung und bei auftretenden Scherkräften leichter fließfähig sind als bei geringerer Belastung. Auch die bereits erwähnten Schaumbildner können die Eigenschaft der Abdichtungsschicht verbessern.

Bezüglich dieser vorstehend erwähnten Schaumbildner ist noch zu bemerken, daß kleine Blasen, die sich in einer entsprechenden Schicht zwischen der Manschette und der Wand der Luftröhre bilden, in erheblichem Maße jeglichen Flüssigkeitstransport behindern. Dies hängt mit den relativ großen Kapillarkräften bzw. Oberflächenspannungen zusammen, die an der Oberfläche von Schaumblasen auftreten, so daß flüssiges Sekret durch entsprechende Schaumblasen aufgrund dieser Adhäsionskräfte gebunden wird und das weitere Fließen von Sekret verhindern.

Besonders geeignet für die erfindungsgemäßen Beschichtungen sind auch polymere Schäume und hierbei insbesondere solche Schäume, die nach Möglichkeit aus demselben oder einem sehr ähnlichen Grundmaterial bestehen, wie die Wand der Membran selbst. Hierdurch erreicht man zum einen sehr gute Anbindung der aus einem Schaummaterial bestehenden Beschichtung und zum anderen verhindert die Schaumschicht, wie bereits erwähnt, in besonders effektiver Weise jegli-

chen Sekretfluß zwischen der Außenwand der Membran und der Wand der Luftröhre, ebenso wie in den in Falten der Membran gebildeten Kanälen. Dabei sind vor allem auch offenporige Schäume bzw. Schaumschichten sehr gut geeignet. Die Schaumschichten haben auch die vorteilhafte Eigenschaft, daß sie sehr stark komprimierbar sind und insofern gut geeignet sind, die sich in Falten bildenden Hohlräume auszufüllen, während der Schaum in einigen Faltenbereichen stark komprimiert und zusammengedrückt wird, kann er in Bereichen mit größeren Querschnitten, die typischerweise am Grund entsprechender Falten entstehen, ausgedehnt bleiben und damit den entstehenden Hohlraum vollständig ausfüllen.

Alternativ zu den wasserquellbaren Gelen können auch hydrophobe, streichfähige Zubereitungsformen mit einer hinreichenden Viskosität verwendet werden, zum Beispiel Kohlenwasserstoffgele, wie Lipogele oder Silikongele, wie sie als Lösungs-, Suspensions-, Emulsions-, oder Suspensions-Emulsions-Lipogele bekannt sind. Desgleichen sind Stearatsalben bzw. Cremes als Beschichtungen geeignet. Zweckmäßig ist es, wenn die Beschichtung bei Raumtemperatur relativ fest und wenig fließfähig ist, jedoch bei Körpertemperatur schmilzt bzw. weicher wird.

Die Manschetten sollten nach Möglichkeit faltenfrei sein, wenn sie aufgeblasen werden und sich an die Wand der Luftröhre anschmiegen, wobei besonders dünnwandige Manschetten von Vorteil sind. Die aufgewendeten Drücke sollten deutlich unter 1 bar liegen.

Auch Polymermaterialien, die einen Glasübergangspunkt bei einer Temperatur oberhalb von 30°C aufweisen, kommen als Beschichtungsmaterialien in Frage.

In einer weiterhin bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, daß die Manschette aus einem elastischen Material besteht und derart bemessen ist, daß sie im nicht aufgeblasenen Zustand praktisch ohne Falten und relativ eng an der Außenwand des Tubus anliegt, während sie in einem aufgeblasenen Zustand unter einem Aufblasdruck zwischen 20 und 30 Millibar einen senkrecht zur Achse des Tubus zu messenden - Durchmesser aufweist, der um mindestens 50% größer ist als der Außendurchmesser des Tubus bzw. der vorherige Durchmesser der Manschette im nicht aufgeblasenen Zustand, wobei dieser Durchmesser im aufgeblasenen Zustand auch um 100% größer sein kann.

Durch Verwendung eines entsprechend elastischen Materials, welches auch schon bei einem relativ geringen Aufblasdruck von einigen zig Millibar eine Vergrößerung des Manschettenradius um 50% oder mehr erfährt, kann man eine Faltenfreiheit der Manschette in dem aufgeblasenen Zustand sicherstellen, da die Manschette schon im nicht aufgeblasenen Zustand im wesentlichen faltenfrei ist. Auch dadurch vermeidet man das Auftreten der oben beschriebenen, vor allem entlang von Falten auftretenden Kanäle, entlang welcher möglicherweise Sekret von dem Bereich oberhalb der Manschette in den Bereich unterhalb der Manschette dringen kann. Diese Ausfüh-



rungsform könnte daher unter Umständen auch ganz ohne ein zusätzliches Beschichtungsmittel auf der äußeren Oberfläche der Manschette verwendet werden und dennoch dicht abschließen.

In Kombination mit Manschetten, die aus Polymermaterial bestehen, haben sich Beschichtungen aus wasserquellbaren Gelen aus Gelbildnern mit nicht-kovalenter Verknüpfung der Polymerketten (nach Art homöopolarer Halbvalenzgele, Nebervalenzgele oder durch Coulomb'sche Kräfte vernetzte Substanzen etc.) als sehr gut geeignet erwiesen.

Auch Beschichtungen aus wasserfreien, streichfähigen Zubereitungsformen, die aber Wasser aufnehmen können, um dann zu quellen und die zum Beispiel aus natürlichen oder synthetischen Substanzen bzw. Polymeren und/oder Kombinationen hieraus bestehen, haben sich als gut geeignet erwiesen. Eine andere Gruppe geeigneter Beschichtungen besteht aus hydrophoben, streichfähigen Zubereitungsformen mit einer Viskosität von 2 Pas und mehr (zum Beispiel Kohlenwasserstoffgele wie Lipogele oder Silikongele in Art von Lösungs-, Suspensions-, Emulsions-, bzw. Suspensions-Emulsions-Lipogelen sowie Stearatsalben bzw. Cremes).

Generell lassen sich die meisten der in Frage kommenden Beschichtungen in mindestens eine der folgenden Gruppen einordnen, wobei die betreffenden Eigenschaften selbstverständlich dauerhaft auch in der Luftröhre erhalten bleiben sollten.

- a) Die Viskosität der Beschichtung (in dem in die Luftröhre eingebrachten Zustand und unter den dort herrschenden Temperatur- und/oder Feuchtigkeitsbedingungen) beträgt mindestens 2 Pas, besser noch mindestens 10 Pas, z. B. 40 Pas oder mehr.
- b) das Beschichtungsmaterial weist eine relativ große Haftkraft an dem Material der Manschette auf, wobei diese Haftkraft zum Beispiel so groß ist, daß eine Druckdifferenz von zum Beispiel 30 millibar an den Enden eines zum Beispiel 200  $\mu$  breiten Abdichtungsspalts nicht zu einem Herausfließen des Schichtmaterials aus dem Spalt führt,
- c) das Material ist in hohem Maße quellfähig (mindestens 5-fache Volumenvergrößerung),
- d) das Material ist in einer Schaumschicht aufgebracht (mit einer Mindeststärke von zum Beispiel 200  $\mu$ ) und es ist bei geringen Flächendrücken von einigen 'zig millibar um mindestens einen Faktor 3 komprimierbar.

Weitere Vorteile, Merkmale und Anwendungsmöglichkeiten der vorliegenden Erfindung werden deutlich anhand der folgenden Beschreibung einer bevorzugten Ausführungsform und der dazugehörigen Figuren. Es zeigen:

Figur 1      schematisch einen erfindungsgemäßen Tubus mit einer aufgeblasenen Manschette,

- Figur 2 eine Schnittansicht mit Blickrichtung entlang der Achse des Tubus und mit einer Schnittebene, die etwa entlang der in Figur 1 mit II-II bezeichneten, strichpunktierten Linie verläuft und
- Figur 3 einen vergrößerten Ausschnitt entsprechend dem mit III bezeichneten Kreis in Figur 2.

Man erkennt in Figur 1 einen Endotracheal- oder auch Tracheotomietubus 1, der im wesentlichen aus einem Schlauch oder einem Rohr 1 besteht, an dessen äußerem Umfang in einem mittleren Abschnitt eine aufblasbare Manschette 2 vorgesehen ist. Die Manschette 2 kann gegebenenfalls mit dem Schlauch oder Rohr 1 fest verschweißt sein, sie kann aber auch angeklebt sein oder einstückig mit dem Tubus 1 hergestellt sein. Ein in der Wand des Tubus 1 vorgesehener, hier nicht erkennbarer Kanal hat in der Außenwand des Tubus 1 eine Öffnung im Bereich der Manschette 2, so daß die Manschette 2 über diese Austrittsöffnung des in der Wand des Tubus 1 vorgesehenen Kanals aufblasbar, gegebenenfalls aber auch entlüftbar ist. Die Atmung bzw. Beatmung erfolgt durch das zentrale Lumen 4 des Tubus 1.

Die Figuren 1 bis 3 zeigen den Erfindungsgegenstand nur sehr schematisch und auch die Bildung von Falten 3, die in allen drei Figuren erkennbar sind, ist hier lediglich schematisch wiedergegeben und die Falten müssen selbstverständlich nicht eine sich über die gesamte Längserstreckung der Manschette erstreckenden, gleichmäßigen Verlauf haben.

In Figur 2 ist der Tubus im Bereich der Manschette 2 im Schnitt dargestellt. Man erkennt schraffiert die Wand des Tubus 1, ein zentrales Lumen 4, und zwei in der Wand des Tubus 1 vorgesehene Kanäle 5, die zum Aufblasen, Entlüften oder auch zum Zuführen oder Absaugen von Flüssigkeit bzw. Sekret dienen können, je nachdem, wo die unteren Enden dieser Kanäle 5 münden, die an dem oberen Ende des Tubus in entsprechenden Absaug- oder Spüleinrichtungen münden können.

Ein entsprechender Kanal 5 mündet auch in der Außenwand des Tubus 1 im Bereich der Manschette 2.

In den Figuren ist die aufgeblasene Manschette, die in etwa in dem dargestellten Zustand an der Wand einer Luftröhre anliegen kann, mit einer ganzen Reihe von Längsfalten 3 dargestellt. Es versteht sich, daß diese Falten 3 nicht allesamt parallel verlaufen müssen und daß derartige Falten sich nicht unbedingt über die volle Länge der Manschette 2 erstrecken müssen. Die Darstellung ist vielmehr nur schematisch und soll zeigen, daß überhaupt irgendwelche Falten 3 vorhanden sind und daß es aufgrund dieser Falten 3 auch Kanäle, wenn auch mit sehr kleinem Querschnitt, geben kann, entlang welchen möglicherweise Sekret von dem Bereich oberhalb der Manschette 2 in den Bereich unterhalb der Manschette 2 fließen kann, so daß Krankheitserreger, die vor allem oberhalb

der Manschette in dem Sekret günstige Wachstumsbedingungen vorfinden können, in die tieferen Atemwege eindringen können und eine Lungenentzündung hervorrufen können.

Erfindungsgemäß wird dies durch eine Beschichtung 6 auf der äußeren Oberfläche der Manschette 2 verhindert, die erst in der Vergrößerung gemäß Figur 3 erkennbar wird. Figur 3 zeigt, wie bereits erwähnt, den in Figur 2 eingekreisten Bereich in einem nochmals vergrößerten Zustand, wobei auch hier die Darstellung nur schematisch ist und insbesondere die Dicke der Beschichtungsschicht 6 im Verhältnis zur Dicke der nur als Linie dargestellten Wand der Manschette 2 möglicherweise übertrieben ist, wobei andererseits aber auch entsprechende Dickenverhältnisse nicht ausgeschlossen werden sollen.

In dem vergrößerten Bereich der Figur 3 sind zwei Falten 3 erkennbar, nämlich eine etwas weniger tiefe Falte 3 links in Figur 3 und eine vergleichsweise tieferreichende Falte 3 rechts in Figur 3. Dargestellt ist außerdem schraffiert eine Beschichtung 6, die zum Beispiel aus einem wasserquellbaren Gel besteht.

Wenn der Tubus 1 zusammen mit der zunächst noch nicht aufgeblasenen und dicht an dem Tubus 1 anliegenden bzw. schlaff herabhängenden Manschette 2 in die Luftröhre eines Patienten eingeführt wird, ist die Schicht 6 noch sehr dünn und kaum erkennbar, d.h. man würde sie in der Darstellung der Figur 3 womöglich nur als eine Schicht erkennen, die zusammen mit der Wand der Manschette 2 nur durch eine geringfügig größere Strichstärke dargestellt werden könnte.

Im Kontakt mit dem Wasser enthaltenden Sekret in der Luftröhre eines Patienten kann dieses Beschichtungsmaterial zu einer Schicht 6 aufquellen, die in Figur 3 gestrichelt dargestellt ist. Die einzelnen Falten 3 bilden vor allem in der Nähe ihres Grundes, wo das Wandmaterial der Manschette die stärkste Krümmung aufweist, einen Hohlraum bzw. einen Kanal mit dem Querschnitt eines Tropfens. D.h., daß die beiden sich gegenüberliegenden Wandabschnitte der Manschette 2 im Bereich einer solchen Falte 3 in der Nähe des Grundes einer solchen Falte nicht fest und dicht aneinander anliegen, was vermutlich mit den elastischen Rückstellkräften zusammenhängt, die in dem Material der Manschette 2 wirken und die dazu führen, daß der Knick am Grund der Falte 3 nicht beliebig scharf sein kann, sondern eine endliche Krümmung hat, die eben zu dieser Kanalbildung führt. Wenn nun aber in diesem Bereich eine Beschichtung vorgesehen ist, die unter Feuchtigkeit- oder zum Beispiel auch Wärmeeinwirkung aufquillt, so wird durch dieses aufquellende Beschichtungsmaterial 6, welches beliebig plastisch verformbar oder auch fließfähig sein kann, eben dieser Kanal geschlossen. Darüberhinaus quillt das Beschichtungsmaterial 6 selbstverständlich auch in den Bereichen auf, wo die Wandabschnitte der Manschette 2 in dem Faltenbereich mit ihren Außenflächen aneinander anliegen, und drückt diese dort womöglich noch etwas auseinander, so daß sich in sämtlichen Falten durchgehend das Schichtmaterial 6 ausbildet und den an irgendeiner Stelle sich möglicherweise bildenden Faltenkanal dicht verschließt. Das Gleiche gilt

übrigens auch im Zwickelbereich am Übergang des äußeren, mehr oder weniger zylinderförmigen Umfangs der Manschette zu einer dieser Falten 3. Auch dort dehnt sich die aufquellende Schicht 6 aus und bildet eine durchgehende, homogene Schicht, die zwischen der Innenfläche der Lufröhre und dem Manschettenmaterial 2 liegt. Einen ähnlichen Effekt erreicht man im übrigen auch, wenn die Schicht als mehr oder weniger fließfähige Schicht in Form einer Creme oder eines Gels dünn auf die äußere Oberfläche der Manschette 2 aufgestrichen wird. Durch den Druck, den die aneinander anliegenden Wandabschnitte einer Falte 3 auf das fließfähige Beschichtungsmaterial 6 ausüben, wird dieses Beschichtungsmaterial 6 teilweise aus dem Faltenbereich herausgequetscht, teilweise jedoch auch in den Grund der Falte 3 hineingedrückt, wo sich ansonsten typischerweise die oben bereits beschriebenen Kanäle ausbilden. Dadurch werden entsprechende Kanäle verstopft bzw. verhindert. An der Oberfläche zwischen Lufröhre und Manschettenwand 2 verteilt sich das Beschichtungsmaterial entsprechend den vorhandenen Platzverhältnissen.

Abgesehen von Ausführungsformen, bei welchen die Beschichtung 6 während der Lagerung bei Zimmertemperatur und im trocknen Zustand relativ fest und insbesondere abriebfest ist und diese Schichten erst durch irgendeine Bestrahlung, durch Feuchtigkeit, Wärme, ein Reagenzmittel oder auch in Verbindung mit Katalysatoren die gewünschten Fließfähigkeits- und Abdichtungseigenschaften annehmen, können die Beschichtungen auch dauerhaft den gelartigen, fließfähigen Zustand haben und sie können dann zum Zwecke der Lagerung und des Transportes zum Beispiel mit einer dünnen Schutzfolie oder Schutzhülse abgedeckt werden, die sich über die Manschette erstrecken und eventuell auch den gesamten Tubus aufnehmen. Vorzugsweise besteht eine solche Hülse oder Abdeckung dann aus einem Material, welches jedenfalls keine größere Haftfähigkeit bzw. Adhäsionskraft im Verhältnis zu dem Beschichtungsmittel aufweist als das Manschettenmaterial. Letztere besteht vorzugsweise aus einem polymeren Material. Wenn im übrigen das Wandmaterial der Manschette 2 möglichst dünnwandig ist, so wird sichergestellt, daß die möglicherweise vorhandenen Kanäle in Form der Falten 3 von vornherein einen sehr geringen Querschnitt haben, so daß diese geringen Querschnitte besonders leicht und mit wenig Beschichtungsmaterial ausfüllbar sind.

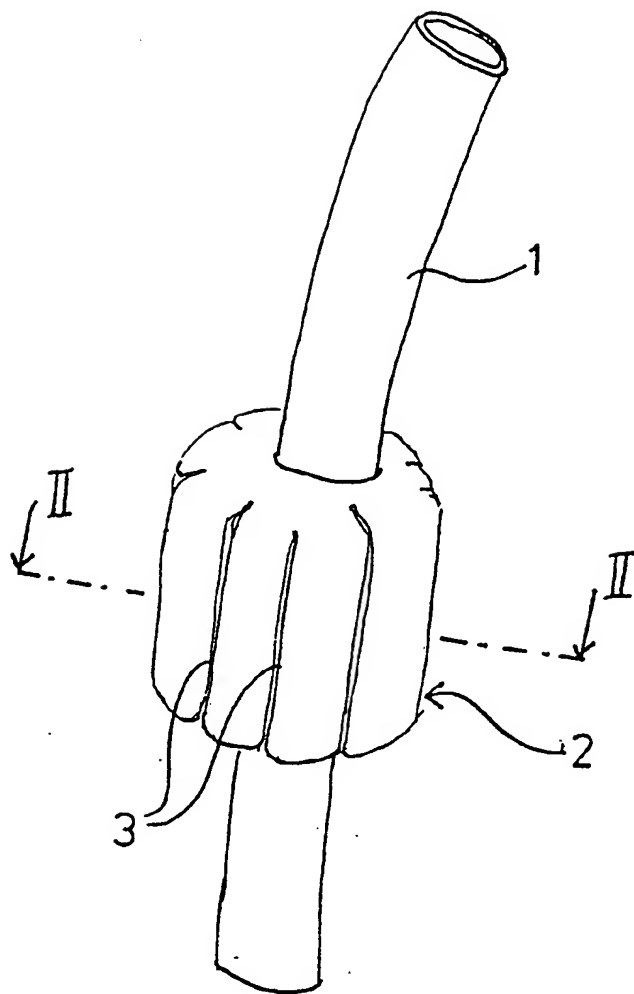
### Patentansprüche

1. Tubus zum Einführen in die Luftröhre, mit einem zentralen Lumen (4) zur Beatmung und mit mindestens einer aufblasbaren und an der Außenseite des Tubus (1) vorgesehenen Manschette (2), welche der Abdichtung des Tubus (1) an seiner Außenseiten gegenüber der Wand der Luftröhre dient, dadurch gekennzeichnet, daß die Manschette eine auf ihrer äußeren Oberfläche vorgesehene Beschichtung (6) aufweist, welcher quellfähig und/oder begrenzt fließfähig ist.
2. Tubus nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung (6) eine gute Haftfähigkeit an dem Oberflächenmaterial der Manschette (2) hat.
3. Tubus nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Material der Beschichtung (6) mindestens teilweise in die Oberfläche des Materials der Manschette eindiffundiert ist bzw. daß ein kontinuierlicher Übergang von dem nicht fließfähigen und vorzugsweise reißfesten Material der Manschette (2) zu der Beschichtung (6) vorgesehen ist.
4. Tubus nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Manschette eine maximale Wandstärke von 500  $\mu$ , vorzugsweise von 200  $\mu$ , und besonders bevorzugt von 30  $\mu$  oder weniger hat.
5. Tubus nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Manschette aus einem Polymermaterial besteht.
6. Tubus nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die beschichtete Manschette mit einer abnehmbaren Schutzhülse oder einer abziehbaren Schutzfolie abgedeckt ist.
7. Tubus nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung (6) bei Kontakt mit Wasser aufquillt und/oder begrenzt fließfähig wird.
8. Tubus nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung (6) bei Kontakt mit einem zusätzlich hinzuzufügenden Reagenzmittel oder mit einem Katalysator im Klima der Luftröhre aufquillt und/oder begrenzt fließfähig wird.
9. Tubus nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung bei Körpertemperatur (etwa 36°C) eine erheblich größere Quellfähigkeit und/oder Fließfähigkeit hat als bei Zimmertemperatur (20°C).

10. Tubus nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Material der Beschichtung eine chemische Verbindung mit dem Material der Manschette (2) eingeht.
11. Tubus nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung aus einem wasserquellbaren Gel besteht.
12. Tubus nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung mindestens einen Schleimstoff oder Schleimbildner enthält, der aus der Gruppe nicht-ionogener Schleimstoffe (Salep Mannan, Guaran, Carobin, Stärke aus Weizen, Mais etc., Xanthan Gum, Chitosan, Kollagen, Carmellose, Hypromellose, Macrogole etc.), der Gruppe der anionenaktiven Schleimbildner (Gummi arabicum, Traganth, Karaya-Gummi, Pektine, Alginsäure, Carragen, Agar, Agarose, insbesondere rehydrierbare Agarosegele, Gelatine Typ B, Carboxymethylzellulose), des kationenaktiven Schleimstoffes Gelatine Typ A, der Gruppe der Schleimstoffe aus Drogen (Radix Althaeae, Semen Lini, Semen Psylli, Semen Foenugreci, Semen Isphaghulae, Samenschalen aus Plantago Ovata) und/oder der Gruppe der anorganischen Gelbildner (Silikate, insbesondere kolloide Kieselsäure wie Aerosil, Bentonite, Montmorillonit, Hectorit, Baydelit, Elkonite, Halloysit, Veegum etc.) ausgewählt ist.
13. Tubus nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung aus wasserquellbaren Gelen besteht, die unter Verwendung von Gelbildnern synthetischer Herkunft, deren Abwandlungsprodukten und/oder Kombinationen derselben hergestellt sind, wobei gegebenenfalls Vernetzer verwendet werden, um zum Beispiel Polyelektrolyte, Polycarboxylsäuren wie Polyacrylsäure und ihre Salze (Carpopol 904), Polymethacrylsäure und deren Salze, Polysulfonsäuren, Polyacrylnitrile etc., Polyalkohole (Polyvinylalkohol, Polyhydroxyethylmethacrylat etc.), Polyethylenglycole (MG 200 - 7500), Polyvinylpyrrolidon, Polyole, Siloxane, wie zum Beispiel Polydimethylsiloxane (Silopren U1, - U10, - U165), sogenannte hydrophile Polyurethane und Mischungen derselben in Kombination mit Glycerin, Wachsen, Fetten oder Vaseline sowie Emulgatoren, herzustellen.
14. Tubus nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung zusätzlich unter Verwendung von Hilfsstoffen wie Assoziationskolloiden (amphiphiler, nicht ionogener, anionischer bzw. kationischer Natur) und/oder Lösungsvermittlern (ionogener bzw. nicht ionogener Natur) hergestellt ist.
15. Tubus nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung der Manschette unter Verwendung von Gelbildner mit nicht kovalenter Verknüpfung der Polymerketten über physikalische Wechselwirkungen (nach Art homöopolarer Halb-

valenzgele, Nebenvalenzgele oder durch Coulomb'sche Kräfte (Salzbildung) vernetzte Substanzen) hergestellt ist.

16. Tubus nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung Schaumbildner enthält.
17. Tubus nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung aus einem polymeren Schaum besteht.
18. Tubus nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung eine Viskosität von mindestens 10, vorzugsweise etwa 40 Pascalsekunden (40000 Centipoise) oder mehr hat.
19. Tubus nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Material der Manschette aus einem Polymer besteht, das einen Glasübergangspunkt bei einer Temperatur zwischen 20 und 40°C hat.
20. Tubus nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Manschette aus einem hinreichend elastischen Material besteht und derart bemessen ist, daß sie in einem nicht aufgeblasenen Zustand glatt und faltenfrei an der Außenseite des Tubus anliegt und unter einem Aufblasdruck von 20 bis 30 mbar ohne äußere Einschränkung einen um mindestens 50%, vorzugsweise um 100% größeren Durchmesser aufweist als in dem nicht aufgeblasenen Zustand.
21. Tubus nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Manschette unter einem Aufblasdruck von 20 bis 30 mbar ohne äußere Einschränkung einen Durchmesser zwischen 25 und 30 mm aufweist.



**Fig. 1**



2/2

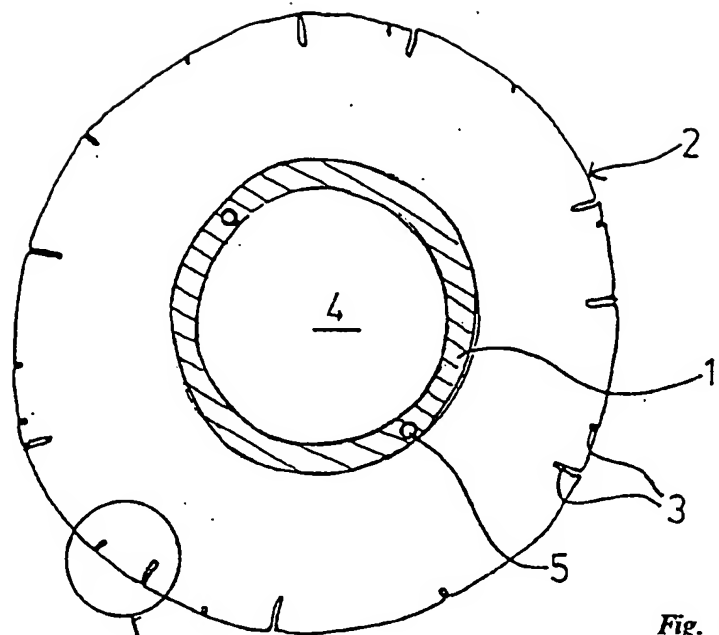


Fig. 2

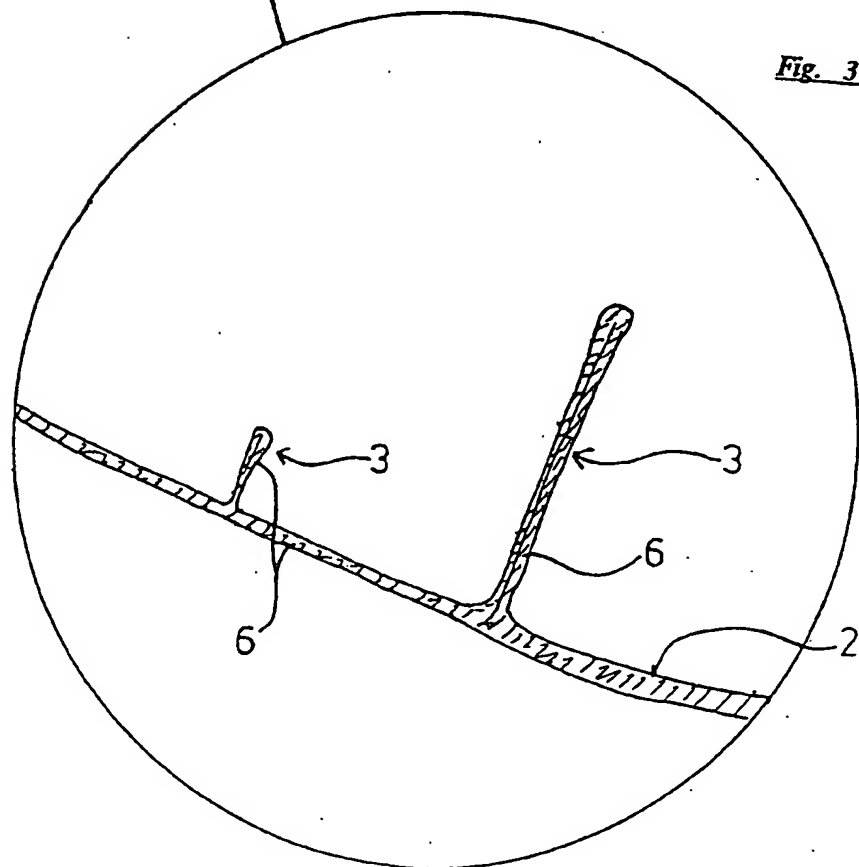


Fig. 3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 99/03646

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61M16/04 A61L29/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61M A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 810 786 A (JACKSON RICHARD R ET AL) 22 September 1998 (1998-09-22)	1-11, 20, 21
Y	column 13, line 15 -column 16, line 34; figures column 19, line 39 -column 20, line 11 column 23, line 58 -column 24, line 17 ---	12-21
Y	WO 91 10466 A (ROCHESTER MEDICAL CORP) 25 July 1991 (1991-07-25) page 14, line 21 -page 16, line 7 page 22, line 36 -page 24, line 32 ---	12-15
Y	WO 95 03083 A (BOSTON SCIENT CORP) 2 February 1995 (1995-02-02) page 4, line 4 - line 33; figure 1 page 5, line 7 - line 28 page 6, line 3 - line 23 page 9, line 13 -page 12, line 29 -----	16-21

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 March 2000

Date of mailing of the international search report

28/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zeinstra, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(information on patent family members)

International Application No

PCT/DE 99/03646

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5810786 A	22-09-1998	US 5417671 A AU 6391394 A EP 0722302 A JP 9506789 T WO 9508305 A	23-05-1995 10-04-1995 24-07-1996 08-07-1997 30-03-1995
WO 9110466 A	25-07-1991	US 5137671 A US 5098379 A AT 149358 T AT 138584 T AU 651081 B AU 7147991 A AU 636203 B AU 7233191 A AU 7327491 A CA 2073506 A CA 2073508 A CA 2073509 A DE 69119891 D DE 69119891 T DE 69124993 D DE 69124993 T EP 0514400 A EP 0512041 A EP 0515463 A JP 5503444 T JP 2984368 B JP 5503448 T JP 5503231 T WO 9110556 A WO 9110467 A US 5482740 A US 5593718 A US 5670111 A US 5501669 A US 5599321 A US 5971954 A US 5261896 A US 5360402 A US 5370899 A US 5269770 A	11-08-1992 24-03-1992 15-03-1997 15-06-1996 14-07-1994 05-08-1991 22-04-1993 05-08-1991 05-08-1991 11-07-1991 11-07-1991 11-07-1991 04-07-1996 31-10-1996 10-04-1997 12-06-1997 25-11-1992 11-11-1992 02-12-1992 10-06-1993 29-11-1999 10-06-1993 03-06-1993 25-07-1991 25-07-1991 09-01-1996 14-01-1997 23-09-1997 26-03-1996 04-02-1992 26-10-1999 16-11-1993 01-11-1994 06-12-1994 14-12-1993
WO 9503083 A	02-02-1995	US 5674192 A CA 2166101 A EP 0708671 A JP 9500561 T US 5954706 A US 5843089 A	07-10-1997 02-02-1995 01-05-1996 21-01-1997 21-09-1999 01-12-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/03646

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61M16/04 A61L29/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61M A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 810 786 A (JACKSON RICHARD R ET AL) 22. September 1998 (1998-09-22)	1-11, 20, 21
Y	Spalte 13, Zeile 15 - Spalte 16, Zeile 34; Abbildungen Spalte 19, Zeile 39 - Spalte 20, Zeile 11 Spalte 23, Zeile 58 - Spalte 24, Zeile 17 ----	12-21
Y	WO 91 10466 A (ROCHESTER MEDICAL CORP) 25. Juli 1991 (1991-07-25) Seite 14, Zeile 21 - Seite 16, Zeile 7 Seite 22, Zeile 36 - Seite 24, Zeile 32 ----	12-15
Y	WO 95 03083 A (BOSTON SCIENT CORP) 2. Februar 1995 (1995-02-02) Seite 4, Zeile 4 - Zeile 33; Abbildung 1 Seite 5, Zeile 7 - Zeile 28 Seite 6, Zeile 3 - Zeile 23 Seite 9, Zeile 13 - Seite 12, Zeile 29 -----	16-21

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. März 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/03/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 spo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zeinsträ, H

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/03646

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5810786 A	22-09-1998	US 5417671 A	23-05-1995
		AU 6391394 A	10-04-1995
		EP 0722302 A	24-07-1996
		JP 9506789 T	08-07-1997
		WO 9508305 A	30-03-1995
WO 9110466 A	25-07-1991	US 5137671 A	11-08-1992
		US 5098379 A	24-03-1992
		AT 149358 T	15-03-1997
		AT 138584 T	15-06-1996
		AU 651081 B	14-07-1994
		AU 7147991 A	05-08-1991
		AU 636203 B	22-04-1993
		AU 7233191 A	05-08-1991
		AU 7327491 A	05-08-1991
		CA 2073506 A	11-07-1991
		CA 2073508 A	11-07-1991
		CA 2073509 A	11-07-1991
		DE 69119891 D	04-07-1996
		DE 69119891 T	31-10-1996
		DE 69124993 D	10-04-1997
		DE 69124993 T	12-06-1997
		EP 0514400 A	25-11-1992
		EP 0512041 A	11-11-1992
		EP 0515463 A	02-12-1992
		JP 5503444 T	10-06-1993
		JP 2984368 B	29-11-1999
		JP 5503448 T	10-06-1993
		JP 5503231 T	03-06-1993
		WO 9110556 A	25-07-1991
		WO 9110467 A	25-07-1991
		US 5482740 A	09-01-1996
		US 5593718 A	14-01-1997
		US 5670111 A	23-09-1997
		US 5501669 A	26-03-1996
		US 5599321 A	04-02-1992
		US 5971954 A	26-10-1999
		US 5261896 A	16-11-1993
		US 5360402 A	01-11-1994
		US 5370899 A	06-12-1994
		US 5269770 A	14-12-1993
WO 9503083 A	02-02-1995	US 5674192 A	07-10-1997
		CA 2166101 A	02-02-1995
		EP 0708671 A	01-05-1996
		JP 9500561 T	21-01-1997
		US 5954706 A	21-09-1999
		US 5843089 A	01-12-1998